



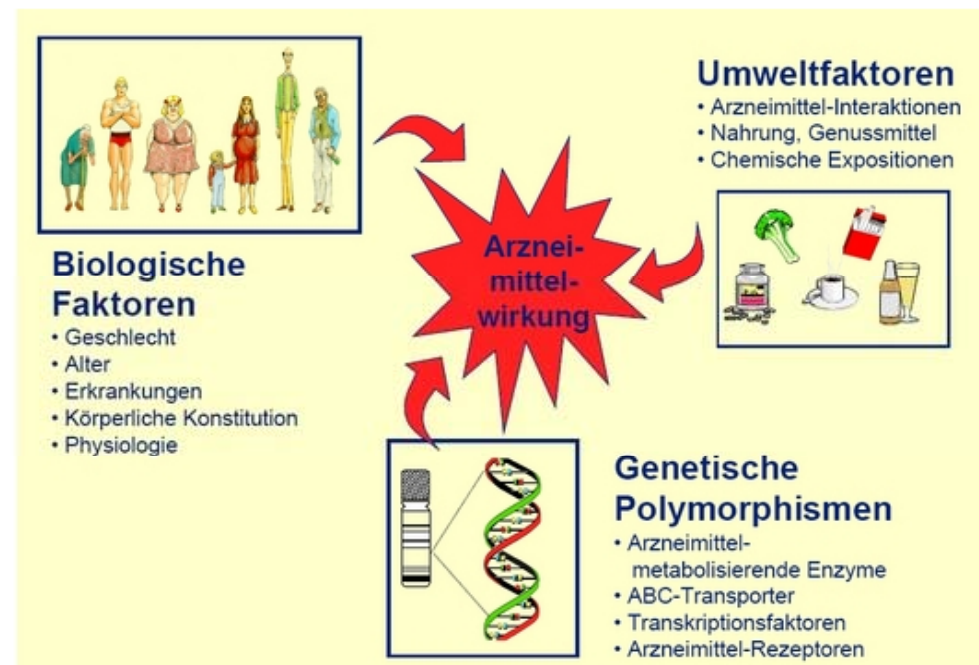
Bedeutung von geschlechtsspezifischen Unterschieden für die Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. Karen Nieber
Universität Leipzig
Institut für Pharmazie
nieber@rz.uni-leipzig.de





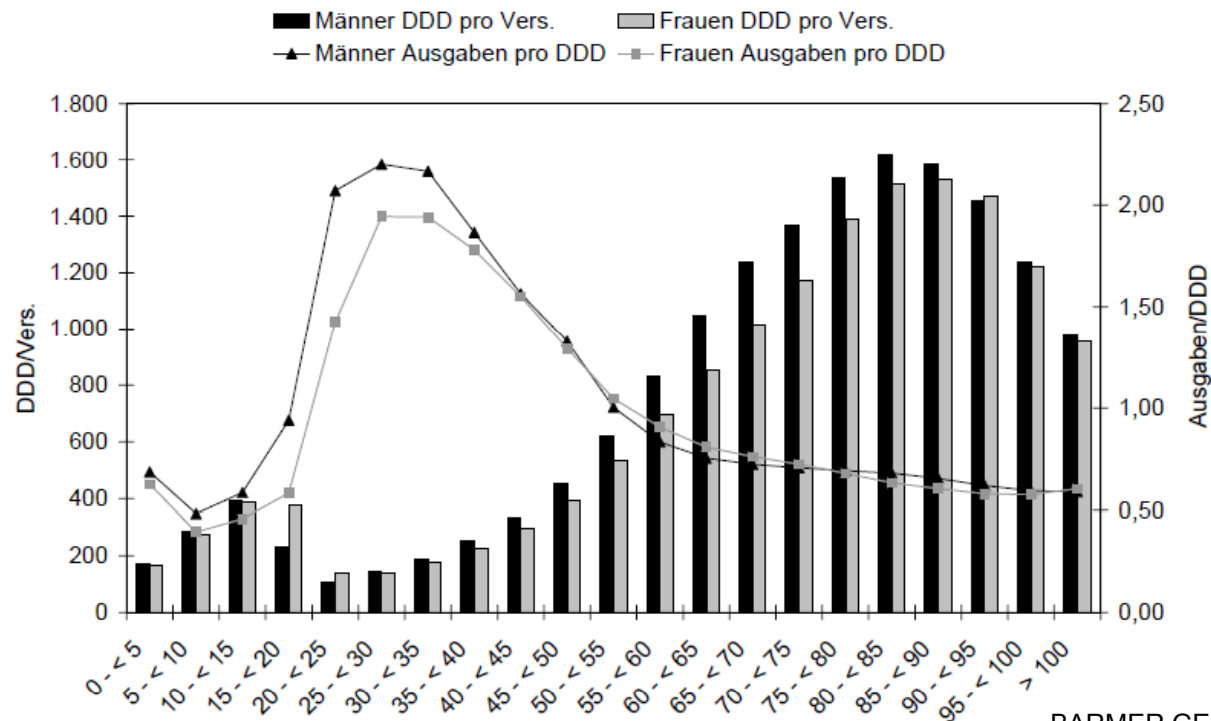
Warum ist das Thema für die Arzneimitteltherapie relevant?



Einflüsse auf die Arzneimittelwirkung. (Abb.: Dr. Zanger)



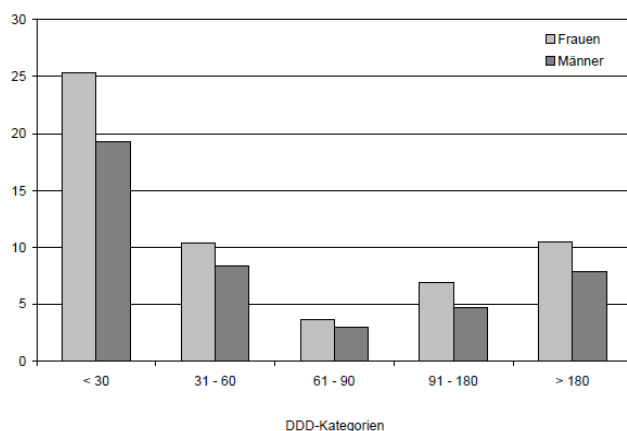
Arzneimittelverbrauch nach Alter und Geschlecht



BARMER GEK Arzneimittelreport 2012

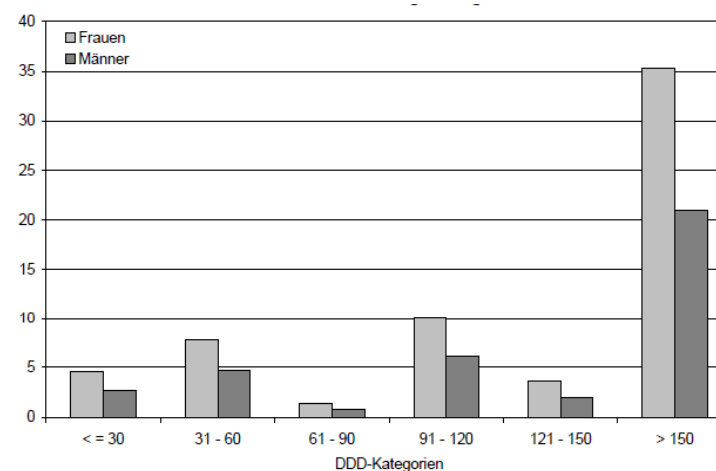


Arzneimittelverbrauch nach Geschlecht und Verordnungsmenge



Benzodiazepine

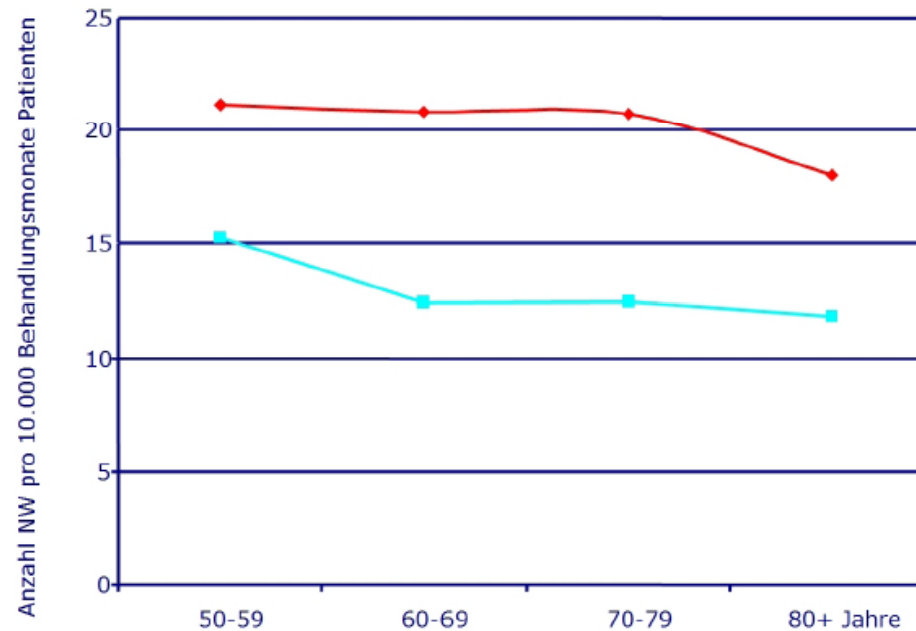
SSRIs



BARMER GEK Arzneimittelreport 2012



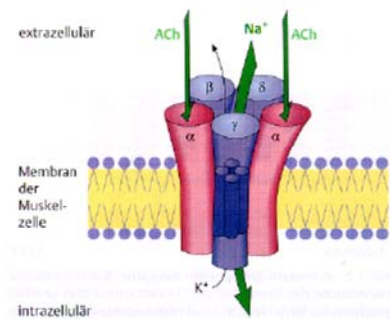
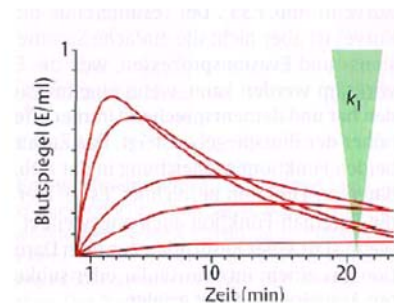
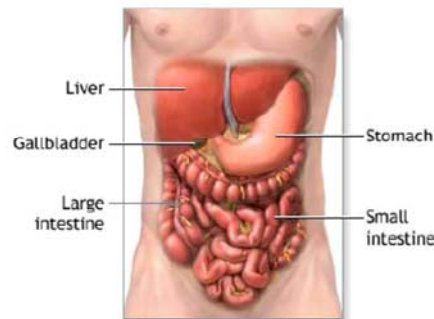
Inzidenzrate von UAW nach Alter und Geschlecht



Martin et al. Br J Clin Pharmacol 1998, 46, 501-11



Was sind die Ursachen für die Unterschiede?



- Pharmakokinetik
- Pharmakodynamik
- Wirksamkeit
- Unerwünschte Wirkungen



Abb.nach: Janhsen, K.



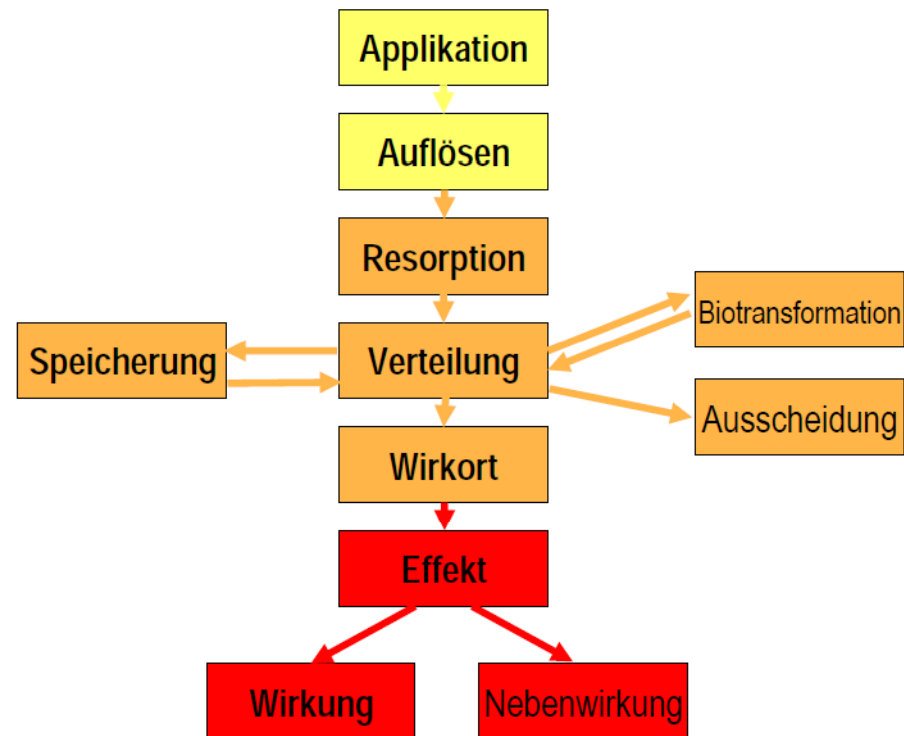
Geschlechtsspezifisch Aspekte: Kategorien

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimitteltherapie können in vier Kategorien eingeteilt werden:

1. Es kann das **Ansprechen** auf eine Therapie zwischen Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt sein, weil der Arzneistoff unterschiedlich metabolisiert wird und dadurch Wirkung oder Wirkdauer verändert wird.
2. Die **Empfindlichkeit** der Zielstrukturen wie Rezeptoren oder Kanäle ist geschlechtsspezifisch unterschiedlich.
3. Die **Pathophysiologie** der Erkrankung als solche ist unterschiedlich.
4. Auf einer soziomedizinischen Ebene sind Unterschiede in der **Wahrnehmung** und **Beschreibung** von Symptomen und im **Umgang** mit Krankheiten zu berücksichtigen.

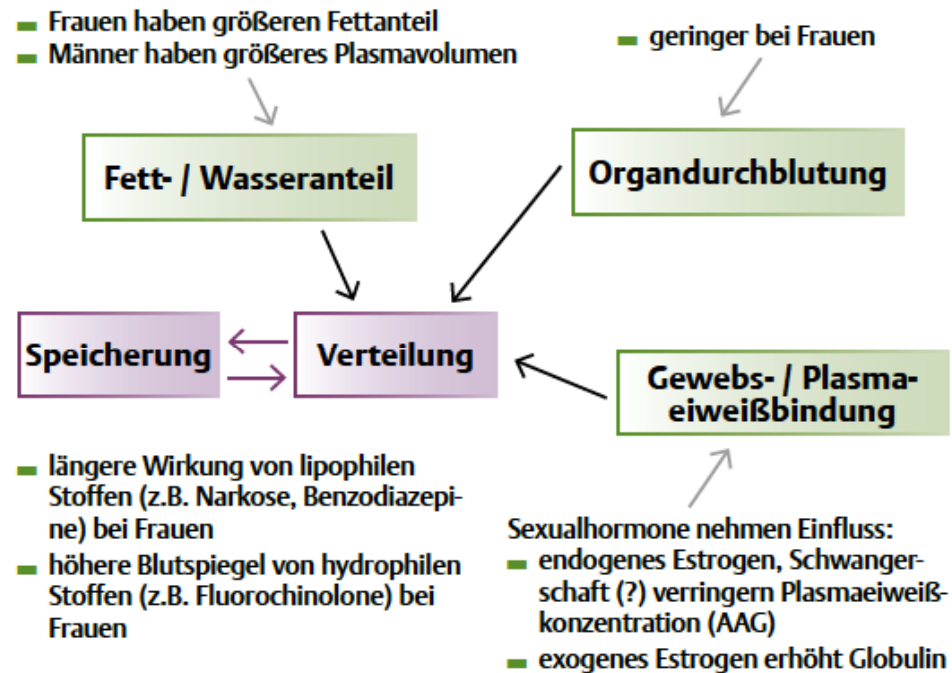


Pharmakokinetik





Unterschiede in der Verteilung



Nieber K. Genderaspekte in der Pharmakotherapie. zkm 2014; 3: 17–23



Unterschiede in der Metabolisierung

M>F	M=F	M<F
Cytochrom P450 2D6 Antiarrhythmika Betablocker Trizyklische Antidep. Neuroleptika	Cytochrom P450 2C9 NSAR Phenytoin Amitriptylin Warfarin Losartan, Irbesartan Fluvastatin orale Antidiabetika	Cytochrom P450 2C19 Diazepam Phenytoin Imipramin Citalopram Propranolol Omepramol Indometacin

nach Thürmann 2005

CPY3A4 ist bei Frauen um 30-50% erhöht

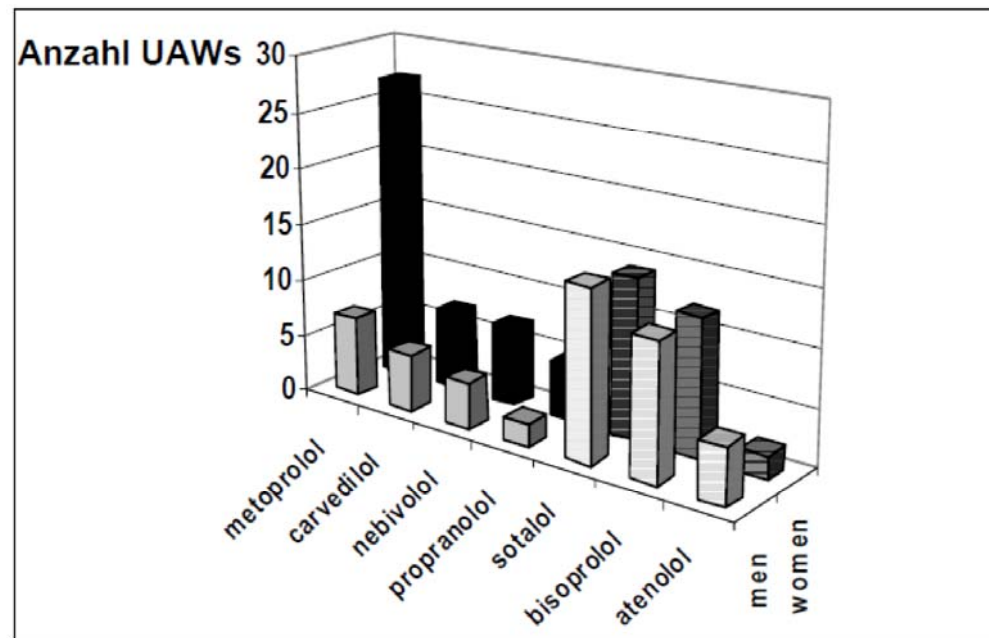
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei verschiedenen pharmakokinetischen Parametern (modifiziert nach [Wiener 2008])

Parameter	Männer > Frauen	Männer = Frauen	Männer < Frauen
Bioverfügbarkeit			
oral			x
transdermal		x	
pulmonal	x		
Verteilungsvolumen*			
hydrophile Pharmaka	x		
lipophile Pharmaka			x
Proteinbindung			
Albumin		x	
saures α1-Glykoprotein	x		
Metabolisierung			
Phase-I-Reaktionen			
CYP1A, -2D6, -2E1	x		
CYP2C9, -2C19		x	
CYP3A4, -2B6			x
Phase-II-Reaktionen			
Glukuronidierung	x		
Methylierung	x		
Acetylierung			
Exkretion			
glomeruläre Filtration	x		
tubuläre Reabsorption	x		
tubuläre Sekretion	x		

* Im Allgemeinen ist bei Männern aufgrund des durchschnittlich höheren Körpergewichts das Verteilungsvolumen größer als bei Frauen.



Auswirkungen auf die UAWs (Phase I Enzyme)



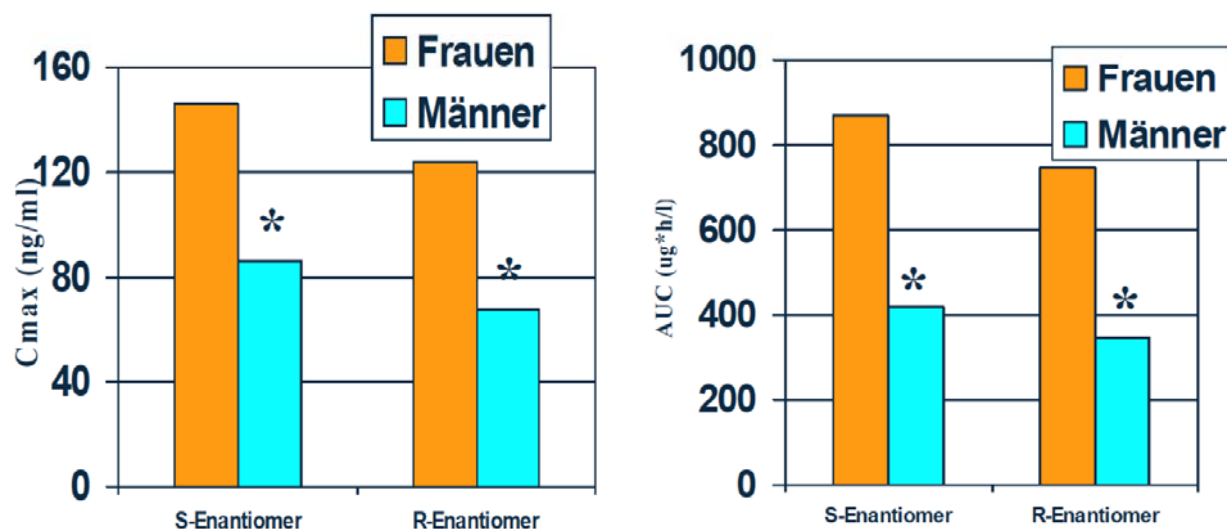
CYP2D6-Substrate:
Metoprolol,
Carvedilol,
Nebivolol,

**CYP2D6-unabhängige
Betablocker:**
Sotalol,
Bisoprolol,
Atenolol

Thürmann et al Clin Pharmacol Ther 2006



Unterschiede in der Biotransformation von Metoprolol

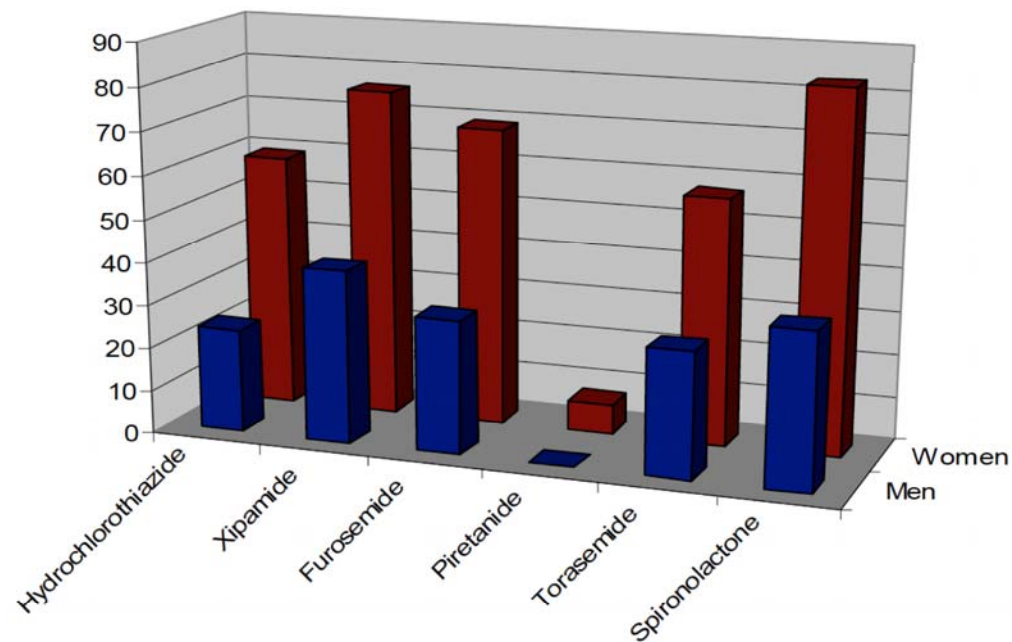


100 mg Metoprolol bid über 4 Tage, PK im steady state

Luizer et al. Clin Pharm Ther 1999
Modifiziert nach Thürmann



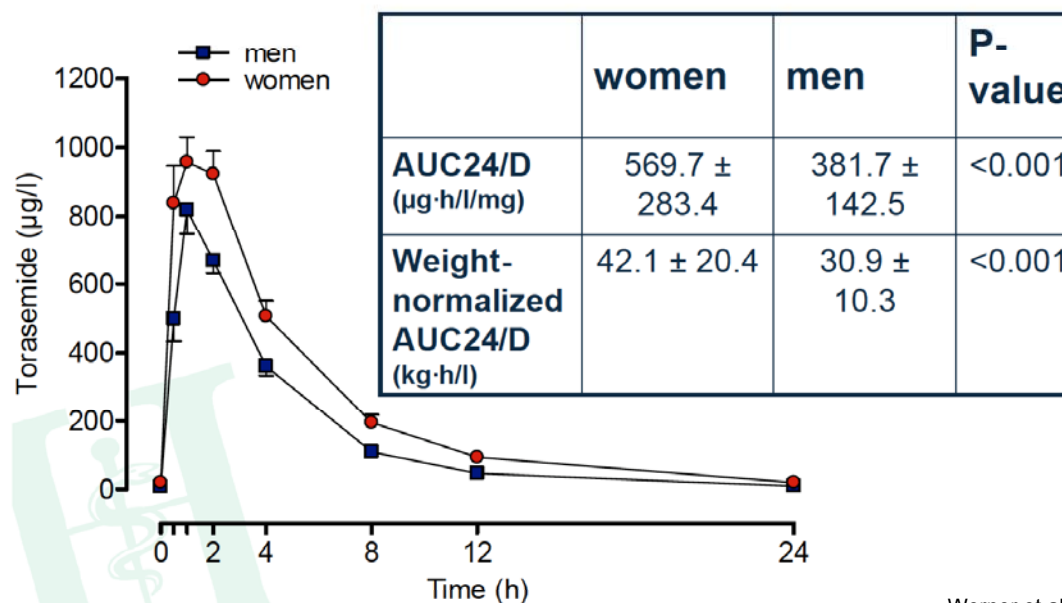
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Diuretika



Thürmann et al 2008; www.egms.de



Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Diuretika



Werner et al Eur Soc Cardiol 2008
Modifiziert nach Thürmann



Mögliche Ursachen.....

Bei weiblichen Sprague-Dawley Ratten ist die Thiazid-Kanaldichte doppelt so hoch wie bei männlichen Tieren (Chan et al J Am Soc Nephrol 1994).

Diuretische, natriuretische und kaliuretische Effekte von Furosemid sind bei weiblichen Ratten signifikant stärker ausgeprägt als bei männlichen Tieren (Brandoni et al Pharmacology 2004).

Der Hochdruck wird bei Frauen mit zunehmendem Alter Salz-sensitiver, d. h. bessere Ansprechbarkeit auf Diuretika (Pecher-Bertschi, Burnier am. J Hypertens 2004).



Niedrigere Dosierung bei Frauen sollte in Betracht gezogen werden, um Nebenwirkungen zu reduzieren.



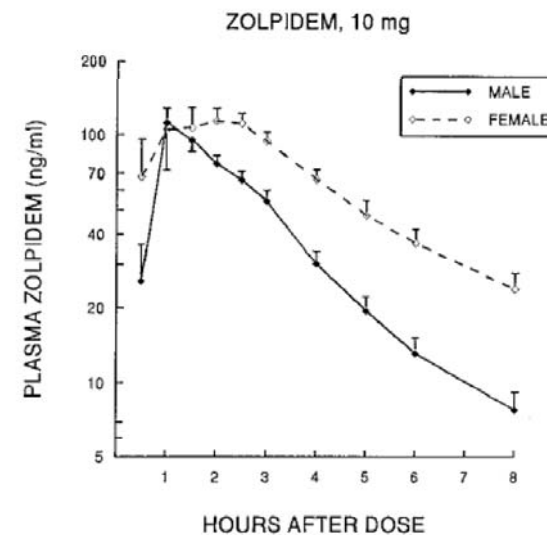
Geschlechtsspezifische Unterschiede: Schlafmittel



SCHLAFMITTEL

Zolpidem: für Frauen nur noch halbe Dosis

Zolpidem (Stilnox®, Bikalm®) zählt zu den am häufigsten verordneten Schlafmitteln. Aufgrund geschlechtsspezifischer Unterschiede im Abbau des Arzneistoffs hat die FDA die Dosierungsempfehlungen für Zolpidem jetzt geändert.



Die zugelassene Dosis für Frauen bei schnell freisetzenden Präparaten ist von 10 auf 5 mg und von 12,5 auf 6,25 mg bei retardierten Präparaten reduziert.

(www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm334033.htm)



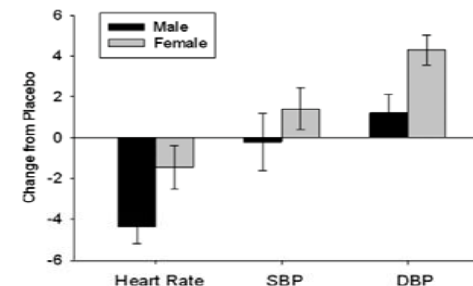
Was bedeutet das?

Metabolismus Phase I

Cyp-Aktivität, Enzym- oder Transporterexpression

- CYP3A4 bei Frauen etwas stärker exprimiert, d.h. Substrate wie z.B. Methylprednisolon, Midazolam, Nifedipin und Verapamil werden i.d.R. schneller als bei Männern abgebaut
- CYP2D6 (bei Frauen ca. 15% weniger)
- unter Einnahme von Kontrazeptiva Effekt noch ausgeprägter
- CYP1A2 – geringere Aktivität bei Frauen, d.h. Theophyllin, Clozapin, Coffein bei Frauen zwischen 35-100% höhere Plasmakonzentrationen

Bei Frauen bewirkt Coffein eine stärkere diastolische Blutdruckerhöhung, während bei Männern die Herzfrequenz stärker abnimmt.



Temple and Ziegler. J Caffeine Res. 2011

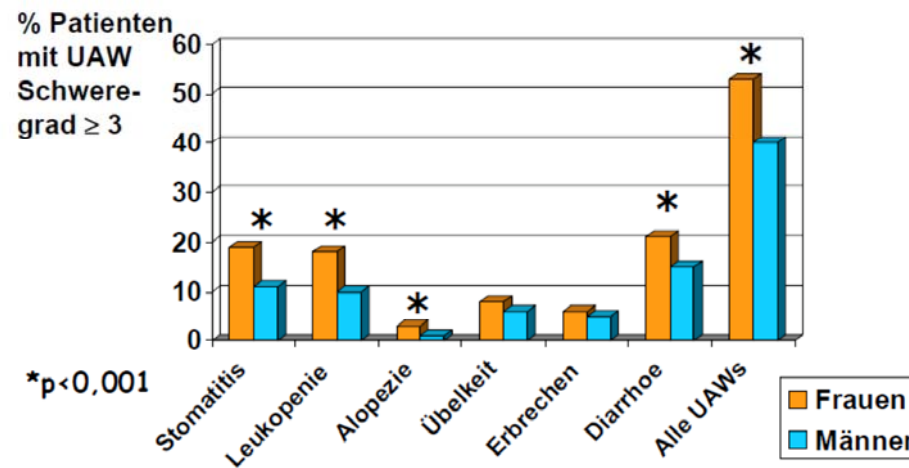


Auswirkungen von Phase II Reaktionen

- ✓ Auch Phase-II-Metabolisierungsreaktionen variieren geschlechtsspezifisch.
- ✓ So scheint die Aktivität glukuronidierender Enzyme bei Frauen geringer zu sein als bei Männern.
- ✓ Das würde erklären, warum Acetylsalicylsäure bei Frauen etwa 30–40% langsamer metabolisiert wird als bei Männern.
- ✓ Ähnliche Befunde wurden für Paracetamol, Clofibrat und Phenprocoumon erhoben, die alle durch Glukuronidierung ausscheidungsfähig gemacht werden.



Unterschiede bei UAWs unter Zytostatika



Sloan et al. J Clin Oncol 2001
Modifiziert nach Thürmann

Geringere Aktivität der Thiopurin S-Methyltransferase bei Frauen. Daher stärkeren UAWs durch 6-Mercaptopurin bei Frauen.



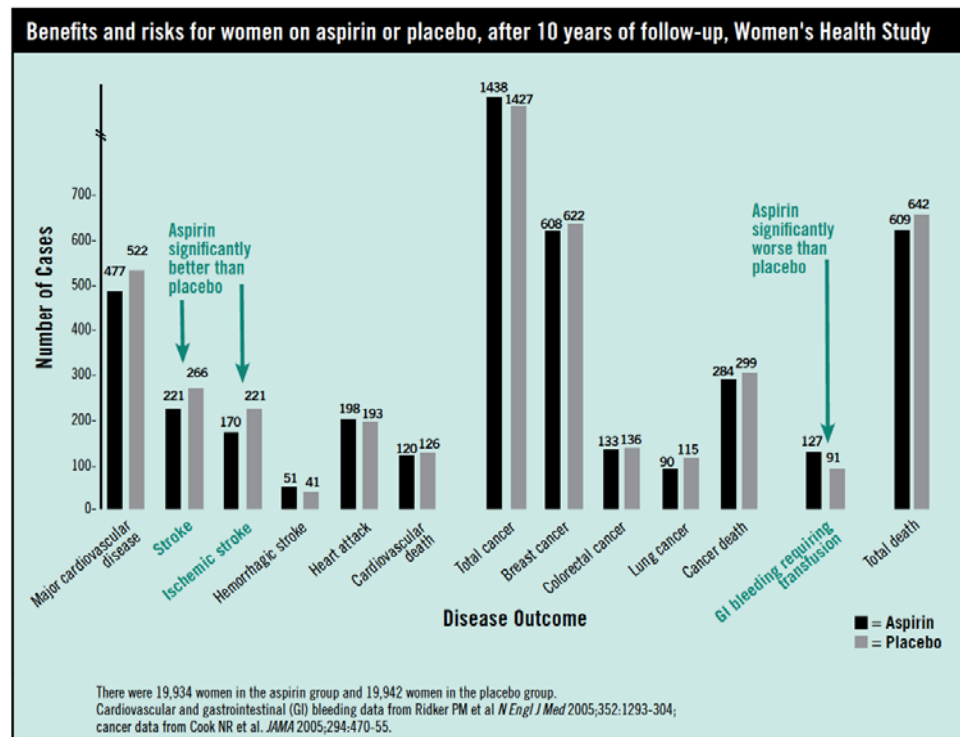
Was bedeutet das?

Metabolismus Phase II Konjugationsreaktionen

- Glucuronidierung offenbar hormonabhängig, d.h. ASS, Paracetamol und Phenprocoumon werden langsamer metabolisiert
- Azathioprin und 6-Mercaptopurin (über Thiopurinmethyltransferase) erreichen höhere Plasmakonzentrationen, d.h. eine höhere Toxizität
- 5-Fluorouracil ebenfalls höhere Toxizität bei 20% Unterschied in der Clearance



ASS und Herz-/Hirninfarkt



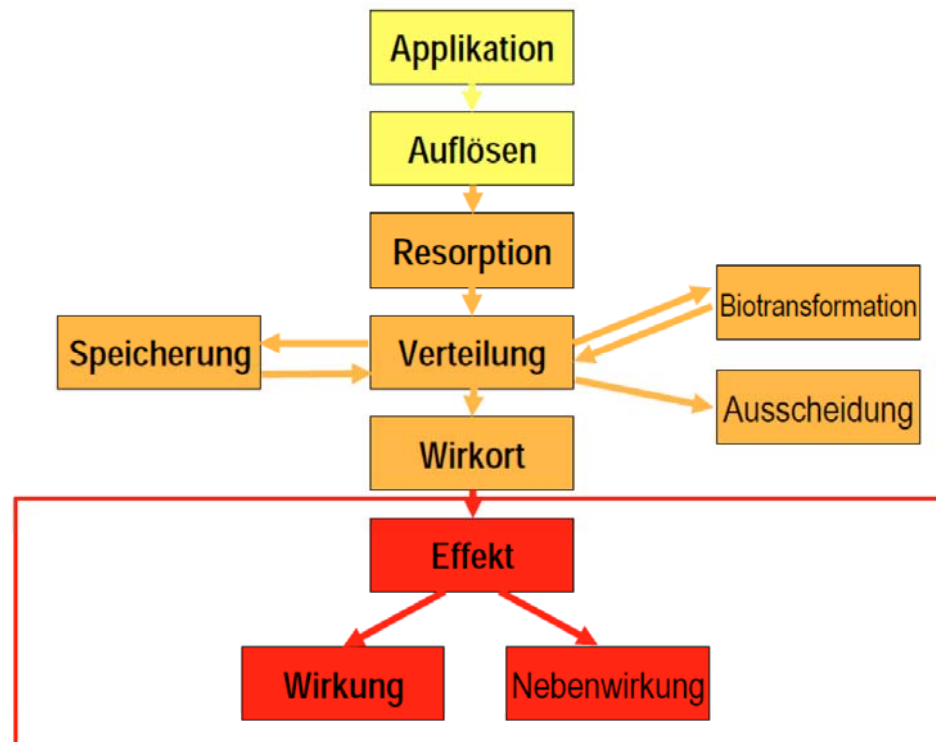


Was bedeutet?

- ✓ Studien belegen, dass ASS niedrig dosiert vor Herzinfarkt bei Männern schützt (Herzinfarkt-Prophylaxe).
- ✓ Bei gesunden Frauen im Alter unter 65 Jahren scheint eine Primärprävention mit ASS nach den WHS-Daten kaum von Nutzen zu sein.
- ✓ Ältere Frauen mit höherem Risiko können dagegen von dieser Behandlung profitieren. Hier wird es darauf ankommen, eine auf die individuelle Patientin zugeschnittene Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.



Pharmakodynamik





Pharmakodynamik: Faktoren

- genetisch bedingte Unterschiede bei der Anzahl und Lokalisation der Bindungsstellen (Rezeptoren, Kanäle)



Geschlechtsspezifische Unterschiede: Antidepressiva

- Hinweise für besseres Ansprechen auf SSRI bei (prämenopausalen) Frauen (Vermeiden et al., J Psychopharmacol 2010; Young et al., J Psychiatr Res 2009; Khan et al., J Clin Psychopharmacol 2005)
- Keine Unterschiede postmenopausal
- Östrogensubstitution verbessert Ansprechrate postmenopausal (Schneider et al., AJGP 2001; Zanardi et al., Eur Neuropsychopharmacol)
- Schlussfolgerung: Östrogene modulieren serotonerge Effekte

Aber.....

- Kein Einfluss von Geschlecht und Menopause auf **Rückfallraten** unter Venlafaxin bzw. Fluoxetin (PREVENT Study: Kornstein et al., J Clin Psychiatry 2014)



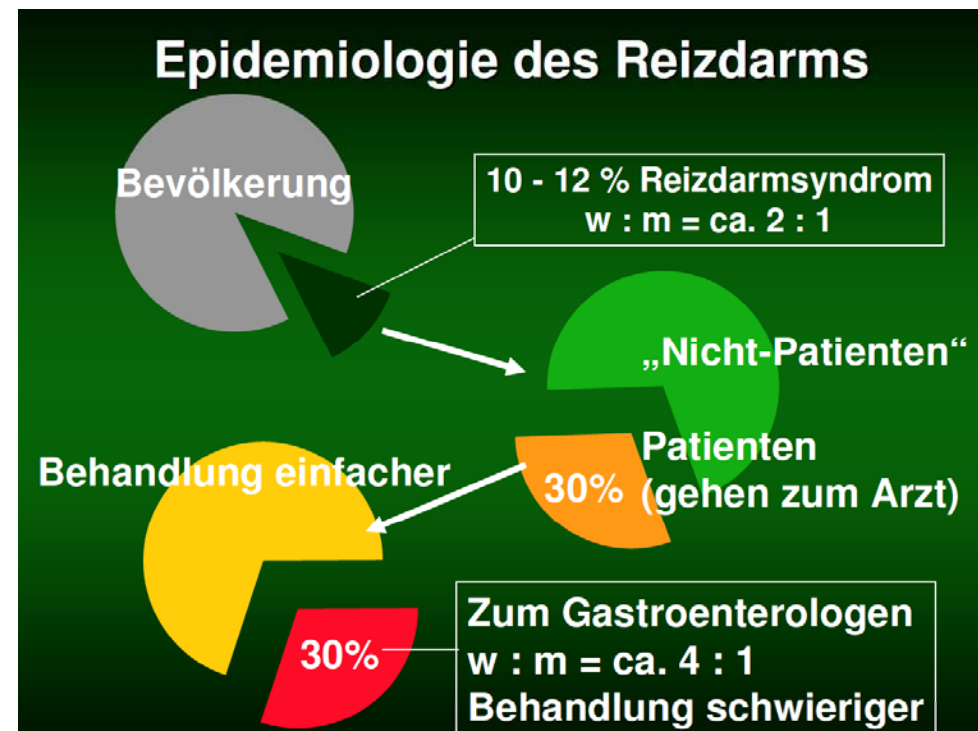
Pathophysiologische Unterschiede: Das Reizdarmsyndrom



Quelle: TK-Broschüre Reizmagen und Reizdarmsyndrom. Techniker Krankenkasse (2011)



Epidemiologie des Reizdarmsyndroms



C. Karaus Patientenseminar Hannover 29.01.2011



Mögliche Ursachen

Mögliche Ursachen:

- ✓ Einfluss der Geschlechtshormone auf die Darmsymptomatik
(Darmpassagezeit)
- ✓ Verhalten im Umgang mit Körpersymptomen und Krankheit/Gesundheit
- ✓ Unterschiede in molekularen und zellbiologischen Mechanismen (z.B. Serotoninmetabolismus, Genexpression)



Geschlecht und Medikamentenverordnung

Name	Kategorie	Präf. Frauen	Wirkungen	Referenz
Scopolamin, Mebeverin, Pfefferminzöl	Antispasmodika	Keine	Verstopfung und anticholinerge Nebenwirkungen begrenzen die Langzeittherapie in IBS-C und IBS-A/M	Adeyemo and Chang 2008
Lubiproston	Prostaglandine	Effektiver bei Frauen	Zur Behandlung von IBS-C, ungenügende Anzahl an Männern in klinischen Studien	Drossman et al. 2008
Loperamid	Antidiarrhoikum	Keine	Für die Therapie von IBS-D und IBS-A/M, Verstopfung als Nebenwirkung	Adeyemo and Chang 2008
Tegaserod/ Prucaloprid	Serotoninrezeptorliganden/ 5-HT ₄ Agonisten	Effektiver bei Frauen	Für die Therapie von IBS-D, ungenügende Anzahl an Männern in klinischen Studien, Tegaserod nur im Notfall bei der FDA erhältlich, Prucaloprid ist zugelassen für die Therapie von chronischer Verstopfung	Müller-Lisner et al. 2001, Shekar and Whorwell 2009
Alosetron	Serotoninrezeptorliganden/ 5-HT ₃ Antagonisten	Nur für Frauen <55 Jahren unter einem Risikomanagement	Für die Therapie von IBS-D, schwere GI-Nebenwirkungen mgl., widersprüchliche Daten für die Wirkung bei Männern	Adeyemo and Chang 2008
Amitriptylin/ Paroxetin	Antidepressiva (TCA, SSRI)	effektiv in der Schmerztherapie von Frauen	Nur für die Therapie von psychologischen Begleiterkrankungen, Second-Line-Therapie, TCA's können Verstopfung auslösen	Sainsbury and Ford 2011

Nach: Voß, Lewerenz, Nieber 2012



Was bedeutet?

- ✓ Die Ansprechrate ist bei manchen Medikamenten geschlechtsspezifisch unterschiedlich.
- ✓ Die Unterschiede treten auch an primär „unveränderten“ Organen auf.
- ✓ Die klinische Relevanz ist häufig unklar, da viele Erkenntnisse auf retrospektiven Studien beruhen.
- ✓ Gerade ältere Frauen sind gefährdet
 - geringeres Körpergewicht
 - wahrscheinlich höhere Sensitivität von Ionenkanälen oder Abnahme der Rezeptordichte.



Wie ist die Situation heute.....

- Es existieren Geschlechterunterschiede bei den Wirkungen und Risiken von Arzneimitteln, Medizinprodukten und anderen Interventionen im Gesundheitswesen
- Frauen werden mittlerweile annähernd repräsentativ in klinische Studien mit Arzneimitteln eingeschlossen
- Geschlechtsspezifische Auswertungen bzw. deren Ergebnisse lassen Spielraum zur Interpretation
 - Selten konkrete Angaben zur Wirksamkeit, eher zur Sicherheit
 - Nicht selten Angaben zu Unterschieden im Stoffwechsel
- Die bisherigen Bemühungen zur Sensibilisierung zu dem Thema waren erfolgreich ... und sollten fortgeführt werden

Risiken im Medikationsmanagement lassen sich durch einen stärkeren geschlechtsspezifischen Fokus minimieren.